

LYMSKA BORELIOZA PRI OTROCIH

Dušica Pleterski-Rigler

UDK/UDC 616.986-053.2

LYME BORRELIOSIS IN CHILDREN

DESKRIPTORJI: lymška bolezen; otrok

DESCRIPTORS: lyme borreliosis; child

IZVLEČEK – *Lyme borreliosis* je zoonoza, ki jo med živalmi prenašajo klopi in lahko jo prenesejo tudi na človeka. Od človeka na človeka se ne prenaša. Povzročja jo bakterija *Borrelia burgdorferi*. Bolezen se pojavlja zlasti v poletnih mesecih in je pri otrocih pogosta. V Sloveniji je endemična. Običajno se začne s kožno spremembo erythema migrans, ki je za bolezen tipična. Kasneje se lahko razvijejo znaki nevrološke prizadetosti, prizadetosti srca in sklepov. Bolniki imajo lahko le posamezne znake bolezni. Osnova za diagnozo lymške borelioze so epidemiološki in klinični podatki, ki jih je mnogokrat potrebno dopolniti s serološkimi preiskavami.

Zdravljenje bolezni je vzročno, z antibiotiki. Večina bolnikov ozdravi. Najučinkovitejši ukrep za preprečevanje okužbe je zgodnja odstranitev klopa iz kože.

ABSTRACT – *Lyme borreliosis* is an anthrozoonic tick-borne infection caused by *Borrelia burgdorferi* and is common in children. It is not transmitted from patient to others. The disease begins usually in summer with characteristic skin lesion called erythema migrans. Later neurologic and cardiac abnormalities and arthritis may develop. Often only one of these manifestations is presented. Diagnosis of the disease is based on epidemiological and clinical data. Serological tests are needed in many cases.

Antibiotic therapy is effective early in the course and most of the patients are well cured. The best prophylaxis is early removal of the ticks out of the skin.

Uvod

Leta 1972 in v naslednjih letih je v okrožju Lyme v Connecticutu v ZDA nenavadno veliko otrok zbolelo za artritismo, kar je vzpodbudilo dve materi, da sta o tem obvestili zdravstvene oblasti. Klinična in epidemiološka raziskava je zajela okrožje Lyme in druge države v ZDA. Približno četrtnina bolnikov je opazila pred nastopom sklepnih težav kožno spremembo, poznano v Evropi kot erythema migrans, ki se lahko pojavi po vbodu klopa. V ZDA so poleg kožnih sprememb in artritisa pri bolnikih odkrili še prizadetost živčevja in srca. Leta 1982 je W. Burgdorfer s sodelavci odkril v klopah spiroheto iz skupine borelij, kasneje imenovano po njem *Borrelia burgdorferi*.

V Evropi so posamezne klinične slike bolezni znane že dolgo, tako od l. 1883 acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), od l. 1909 erythema migrans (EM) in od l. 1929 sindrom Garin-Bujadoux-Bannwarth. Kasneje so v nordijskih državah poročali o nekaj bolnikih z EM in meningitisom, ki so jih uspešno zdravili s penicilinom. Vendar na osnovi tedanjega znanja ni bilo mogoče opisanih sindromov povezati v enotno bolezensko sliko. Šele po uvedbi diagnostičnih preiskav se je izkazalo, da se bolezen lahko kaže tudi v zelo različnih kliničnih oblikah in le redko v celoti. Od leta 1986 je uveljavljen izraz lymška borelioza (LB).

Vzrok bolezni

Povzročitelj LB je bakterija *Borrelia burgdorferi* (Bb) iz družine spirohet. Bb je mikroaerofilna, razmnožuje se počasi, gojiti jo je mogoče le na posebnem gojišču pri temperaturi 33 do 37°C. Po obliki je spiralasta, dolga 9 do 19 mikronov s premerom 0,3 mikrona. Ima 7 do 11 flagel. Giblje se svedrasto (1). Izolirati jo je uspelo iz kože, krvi, možganske tekočine, sklepne tekočine in srčne mišice (2, 3, 4, 5). Izolacija Bb je zahtevna in dolgotrajna metoda. Manj uspešna je pri kasnih oblikah bolezni. S srebrenjem in z imunokemijskimi metodami jo je mogoče prikazati v bioptičnih vzorcih očesnih struktur, možganovine, jeter, srca in sklepne ovojnice. Mnogokrat iz istega vzorca tkiva ni mogoče izolirati Bb na kulturi. Bb nosi različne antigene. Antigenske lastnosti ameriških in evropskih sevov Bb se nekoliko razlikujejo (6).

Epidemiologija

Lymska borelioza je razširjena po vseh kontinentih. Prizadene ljudi vseh starosti, ne glede na spol. Največ primerov bolezni je poleti. Epidemiološki rezervoar so gozdni glodalci in srnjad. V urbanem okolju so gostitelji klopov domači živalski ljubljenci, zlasti psi. LB v Evropi širijo ščitasti klopi. Možni prenašalci so tudi leteči insekti, vendar epidemiološko niso pomembni.

V Sloveniji, kjer je LB endemična, je najpomembnejši prenašalec klop *Ixodes ricinus*, ki živi v listnatih gozdovih in na jasah. Za razvoj potrebuje predvsem vlažno in toplo okolje ter primerne gostitelje, na katerih se hrani. Razvojni ciklus klopa poteka v treh fazah in je zaključen po dveh do treh letih. Vsaka razvojna stopnja klopa se hrani enkrat (7). Med hranjenjem se lahko okuži z borelijami. Klopi postanejo aktivni spomladi, najbolj maja in junija, ter septembra in oktobra. Redni gostitelj klopov so gozdni glodalci in večje živali. Človek je le naključni gostitelj. Klop se spusti na nepokrito kožo, po njej potuje in išče mesto za vbod najpogosteje tam, kjer je koža tanjša, na primer v dimljah, pazduhah, na stegnu, prsih, obrazu. Vbod klopa je neboleč, zato ga ni mogoče zaznati. Mlade oblike klopa so zelo majhne (1 do 2 mm) in jih je lahko prezreti. LB se razmnožujejo v prebavilih klopa in med hranjenjem z regurgitacijo vsebine iz prebavil in slin prehajajo v gostitelja (8).

Klinična slika

LB lahko poteka v različnih kliničnih oblikah, ki imajo navidezno le malo skupnega in so jo relativno pozno prepoznali kot enotno bolezen. Lahko se kaže samo z enim kliničnim znakom, lahko s kombinacijo številnih, oziroma predvsem s subjektivnimi težavami bolnika. Znaki bolezni se lahko stopnjujejo, po določenem času postopoma izzvenijo in se spet pojavijo bodisi v milejši, enaki ali izrazitejši obliki ali pa lahko ena oblika bolezni prehaja v drugo. LB se lahko pokaže kasno po okužbi brez predhodnih zgodnejših simptomov. LB je lahko tudi asimptomatska. Za prvi stadij LB je značilna lokalna kožna sprememba erythema migrans (EM), zelo redko lymphocytoma cutis benignuma. Nekateri bolniki imajo blagi gripi podobno bolezen brez EM. Drugi stadij se kaže predvsem z nevrolo-

škimi simptomi, zlasti s prizadetostjo možganskih živcev, meningitisom, encefalitisom. Redkeje se pojavljata karditis in artritis. Za tretji stadij so značilne kronične spremembe ACA, artritis in encefalopatija (9).

Vse bolj se uveljavlja opredelitev na zgodnjo LB in kasno LB (10). Zgodnja LB je opredeljena s pojavom simptomatike v isti sezoni kot vbod klopa oziroma v času 6 mesecev po njem. Sem vključujemo lokalno obliko borelioze – EM in diseminirano obliko – meningitis, radikulonevritis, encefalitis, prizadetost možganskih živcev, karditis. Značilno je, da so osnova teh bolezni akutne vnetne spremembe, ki se lahko pozdravijo tudi same od sebe. Pozne manifestacije LB so: ACA, encefalomyelitis, artritis. Pokažejo se običajno po daljšem času ali celo leta po okužbi in vodijo v nepopravljive okvare organov. Po nekaterih podatkih se lahko pojavijo kasne manifestacije pri odraslih bolnikih v 73% kot edini znak LB (11). Po drugi strani se ocenjuje, da je več kot 70% vseh okužb asimptomatskih (12, 13). Podobnih študij za otroke še ni.

Zgodnja lymska borelioza

Nastopi nekaj dni do nekaj mesecev po okužbi in je odraz akutnih vnetnih procesov. Lahko se pozdravi sama po sebi, lahko se ponavlja ali prehaja v druge klinične slike LB.

Nekaj dni ali tednov po okužbi, v večini primerov v času enega meseca, se razvije *erythema migrans* na mestu vboda klopa (I. stadij). Rdečina se širi centrifugalno, v sredini blede. Nastane tipična obročasta kožna sprememba z bledo sredino, rožnatim robom in pogosto vidnim mestom vboda. Pri približno četrtini otrok z EM sredina kožne spremembe ne zbledi. Včasih je prizadeta koža srbeča, redkokdaj boleča. Včasih je hemoragična. Najbližje bezgavke so lahko zmerno povečane. Pridružijo se lahko tudi splošni znaki okužbe: temperatura, glavobol, slabo počutje. Nezdravljen EM zbledi v nekaj tednih. Neposredno po prvi spremembi EM ali tedne kasneje se lahko pojavi generaliziran EM kot odraz diseminacije Bb, z eno ali več kožnimi spremembami na različnih delih telesa. *Lymphocytoma cutis benignum* je lividno rdeč tumor premera okrog en centimeter, ki se pri otrocih najpogosteje pojavi na ušesni mečici in skrotumu, redkeje na prsni bradavici. Razvije se v neposredni bližini vboda klopa in neredko v povezavi z EM.

Nekaj tednov ali mesecev po okužbi se razvijejo znaki *nevrološke prizadetosti* (II. stadij). Meningitis poteka z blagimi znaki ali celo brez tipičnih meningitisnih znakov. Najpogostejši simptom je glavobol. Nezdravljen meningitis traja nekaj dni ali nekaj tednov in se lahko ponovi v naslednjih mesecih. Ob tem se lahko pojavijo vročina, navzeja, bruhanje, parestezije, radikularne bolečine, močan glavobol, bolečine v hrbtenici in udih, splošna utrujenost, psihična nestabilnost.

Redkejša sta encefalitis in fokalni encefalitis s hemiparezo, meningoradikulonevritis in sindrom, označen kot psevdotumor cerebri. Najpogostejši odraz nevrološke oblike LB je prizadetost možganskih živcev, zlasti enostranska periferna pareza obraznega živca s pridruženim, praviloma asimptomatskim meningitisom. Okužba z borelio burgdorferi je hkrati najpogostejši vzrok pareze obraznega živca pri otrocih in v Sloveniji in Evropi druga najpogostejša manifestacija LB pri otrocih, takoj za EM.

Nekateri otroci navajajo občasne, nekaj ur ali dni trajajoče *bolečine v kosteh, sklepih in mišicah* brez drugih znakov.

Pri otrocih v Sloveniji se redko pojavi *arthritis* lymške borelioze. Oteklina nastopi nenadno »čez noč«, traja nekaj dni in se lahko nekajkrat ponovi. Največkrat je prizadeto koleno, gleženj ali kateri drug od večjih sklepov. Sklep je močno otečen, z obilico sklepne tekočine (14). Najočitnejša razlika med LB pri otrocih v ZDA in Evropi je, da je v Evropi pogostejša nevrološka LB, v ZDA pa artritična oblika bolezni.

Prizadetost srca je pri otrocih manj pogosta kot pri odraslih. Možno je tudi, da nekatere blage oblike prizadetosti srca ostanejo neopazene.

Kasna lymška borelioza (III. stadij)

Progresivni encefalomyelitis se kaže z motnjami zaznavanja, pešanjem spomina, zaspanostjo in razdražljivostjo. Otrokovo vedenje se spreminja, lahko postane moteče za družino in v šoli, kjer se njegova uspešnost slabša. Razvijejo se znaki spastične pareze, motnje ravnotežja, okvare možganskih živcev, disfunkcija sfinktrov. V ospredju so lahko znaki duševnih bolezni, kot sta shizofrenija in depresija. Tudi sindrom Guillain-Barre je lahko povezan z borelijsko okužbo.

Arthritis se pojavi mesece ali leta po okužbi, praviloma kot prizadetost enega sklepa oziroma posameznih velikih sklepov. Prizadeti sklep je izrazito otekel, boleč, z veliko količino sklepne tekočine. Oteklina traja leto ali več (15). Pri otrocih v Evropi je ta bolezen redkejša kot v ZDA in redkejša kot pri odraslih bolnikih.

Acrodermatitis chronica atrophicans se pri otrocih pojavi zelo redko. Sprva je na koži vidna nekoliko nabreklika lividno rdečkasta sprememba, ki je rahlo boleča. Nato se postopoma od sredine navzven razvije atrofija kože.

Lymška borelioza in nosečnost

Dokazan je transplacentarni prenos Bb in okužba v prvem tromesečju povzroča najhujše okvare ploda. Bb so našli v parenhimatoznih organih, kostnem mozgu, osrednjem živčevju in srcu fetusa oziroma neonatusa. Za nosečnice priporočajo intravenozno zdravljenje tudi za zgodnjo obliko LB, ker peroralno včasih ni dovolj učinkovito (16, 17, 18).

Diagnoza

Klinični znak, ki omogoča prepoznavanje bolezni, je EM. Toda približno polovica bolnikov z LB nima ali ni opazila EM. Klinična slika je včasih lahko zelo zapletena in so potrebne dodatne diagnostične metode. Nedvomna potrditev LB je izolacija borelije iz prizadetih tkiv oziroma telesnih tekočin. Možen je tudi histološki prikaz borelije s srebrenjem tkiva in imunohistološkimi metodami, vendar te preiskave niso uporabne za vsakdanje delo.

Za klinično uporabo so primerni serološki testi za določanje specifičnih protiteles IgM in IgG z imunofluorescentno metodo (IF) in ELISA. Visoki titri protiteles so prisotni zlasti pri bolnikih z nevrološko simptomatiko in pri tistih s pozno LB. Pri bolnikih z EM so serološki rezultati v več kot polovici primerov negativni.

Nemalokrat so težave pri oceni seroloških rezultatov ali gre za aktivno ali za prebolelo bolezen. Rezultati iz različnih laboratorijev so slabo primerljivi in se lahko zelo razlikujejo (20). Včasih je potrebno upoštevati možnost lažno pozitivnih testov, na primer zaradi vpliva virusa Epstein-Barr, *Treponema pallidum* ali dejavnika revma.

V endemičnih odročjih za LB kot je Slovenija, imajo nekateri ljudje, pogosteje odrasli kot otroci, dokazana protitelesa proti Bb, toda brez znakov za LB, kar kaže, da je možna asimptomatska okužba. Težave s prepoznavo bolezni lahko nastopijo, če se pojavijo znaki, ki so podobni borelijozi, vendar pripadajo drugi bolezni. Otroci, ki imajo psihosocialne in šolske težave oziroma so kronično utrujeni in nimajo objektivnih kliničnih znakov, običajno nimajo LB. V primeru stopnjevanja simptomatike pa pomislimo tudi na to možnost in otroka opazujemo. Zaradi vsega naštetega naj rezultate preiskav vrednoti izkušen strokovnjak ob upoštevanju kliničnih in epidemioloških podatkov.

Diferencialna diagnoza

V prepoznavanju borelijoze je potrebno upoštevati številne bolezni in sindrome. Kožne spremembe lahko spominjajo na šen, alergične izpuščaje, eksudativni eritem, glivične okužbe, sklerodermo, kožni limfom. Pri nevroloških oblikah LB je potrebno misliti na akutni meningitis oziroma encefalitis druge etiologije, epilepsijo, ekspanzivni proces osrednjega živčevja, nevropatije, multiplo sklerozo, druge progresivne encefalitise in psihiatrične bolezni. Pri prizadetosti sklepov je največ podobnosti z juvenilnim revmatoidnim artritisom.

Zdravljenje

Zgodnja LB lahko ozdravi sama po sebi, lahko pa preide v kronične oblike kasne LB.

EM se praviloma v nekaj tednih pozdravi spontano, vendar je možno, da ostanejo v koži ali drugih organih žive borelije, ki lahko pozneje povzročijo napredovale oblike bolezni.

Z antibiotičnim zdravljenjem kožne spremembe izginejo mnogo hitreje, pri otrocih lahko že v dveh, povprečno v petih dneh. Še pomembneje je, da zdravljenje z veliko verjetnostjo prepreči kasnejše manifestacije bolezni. Otroci z EM ali limfocitomom oziroma drugo simptomatiko zgodnje LB so zdravljeni peroralno s penicilinom oz. pri alergiji na penicilin z eritromicinom, vendar po učinkovitosti ni povsem enakovreden penicilinu. Zdravljenje naj traja 14 do 21 (30) dni.

Nevrološke spremembe, prizadetost srca in sklepov ter ACA se zdravijo intravenozno s penicilinom oziroma cefalosporini tretje generacije 14 do 21 dni. Za zdravljenje artritisa prihajajo iz ZDA priporočila za zdravljenje z doksiciklinom in amoksiciklinom v kombinaciji s probenecidom.

Nekateri bolniki imajo še nekaj časa po zdravljenju nespecifične težave, kot so utrujenost, bolečine v sklepih in mišicah. Če osnovni znaki LB izginjajo, opisani simptomi niso razlog za podaljševanje zdravljenja. Včasih minejo šele po šestih mesecih. Bolniki z zgodnjo diseminirano LB, pri katerih po šestih mesecih ni opaziti regresije glavnega znaka bolezni, naj dobijo terapijo ponovno. Pri bolnikih

s pozno LB je slabši uspeh zdravljenja verjetno odraz že nepopravljivih poškodb tkiva (21, 22, 23).

Preprečevanje

Najučinkovitejši ukrep je osebna zaščita pred vbodom klopa. Oblečila naj pokrivajo čimveč kože in lasišča (srajca z dolgimi zapetimi rokavi, dolge hlače s hlačnicami, zataknenjimi za nogavice oziroma v obuvalu, ki naj pokriva celotno stopalo – sandali niso primerni). Obleka naj bo svetla, da klopa, ki leze po njej, hitro opazimo in odstranimo. Sredstva proti mrčesu – repelenti, ki jih naneseemo na kožo, niso priporočljiva, ker lahko povzročajo alergične reakcije oziroma so pri pogosti uporabi lahko toksična. Manj škodljivi so repelenti, ki jih naneseemo na obleko. V času, ko so klopi najbolj aktivni, to je v maju in juniju ter septembru in oktobru, naj bi se čim manj zadrževali v ogroženih področjih. Za otroke, ki se radi sproščeno in čim manj oblečeni gibljejo na igriščih, v parkih in naravi, so naštetih zaščitni ukrepi malo uporabni. Zanje je najuporabnejša zaščita zgodnje odstranjevanje klopotov. Približno 24 ur poteče od vboda klopa do prenosa borelije v telo gostitelja. V sezoni je priporočljiv vsakdanji pregled vseh družinskih članov in domačega psa oziroma mačke. Klopa najbolje odstranimo s pinceto, s katero klopa primemo tik ob koži in ga z vztrajnim počasnim vlečenjem izvlečemo. Po posegu je potrebno ranico razkužiti in umiti roke (21, 24).

Sklep

Lymška borreliosis je bolezen, ki jo povzroča bakterija *Borrelia burgdorferi*. Zanesljiv klinični znak boleznini je kožna sprememba erythema migrans. Lymška boreliosis se lahko kaže tudi kot čisto nevrološka bolezen, bolezen srca oziroma sklepov, ki je lahko akutna ali kronična. Za opredelitev etiologije takih oblik boleznini so potrebne dodatne diagnostične preiskave. Diagnozo želimo ugotoviti v zgodnjem poteku lymške boreliosis, ker bolezen lahko zdravimo z antibiotiki, in to v večini primerov uspešno.

Literatura

1. Stiernstedt G. Tick-borne *Borrelia* infection in Sweden. The Department of Infectious Disease and Clinical Bacteriology, Danderyd Hospital and the Department of Bacteriology, National Bacteriological Laboratory Stockholm 1985; 7-9: 14-16, 28.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216: 1317-9.
3. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Bast TF, Habicht GS, Cameron DJ, Ziegler JL, Burgdorfer W, Barbour AG, Edelman R, Kaslow RA. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308: 740-2.
4. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmidt GP, Johnson E, Malawista SE. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308: 733-40.
5. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaube KM, Weinberger K. Latent neuroborreliosis: presence of *Borrelia burgdorferi* in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs. Neurology 1989; 39: 118-20.
6. Barbour AG, Heiland RA, Howe TR. Heterogeneity of major proteins in Lyme disease borreliosis: a molecular analysis of North American and European isolates. J Infect Dis 1985; 152: 478-84.

7. Lešničar J. Klopni meningoencefalitis. Zdravstveni center Celje, Svet za znanstveno raziskovalno dejavnost 1981: 34–43.
8. Burgdorfer W, Hayes SF, Corwin D. Pathophysiology of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ticks. *Reviews of Infectious Diseases* 1989; vol II. suppl 6: sept.– oct.
9. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586–96.
10. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (*Erythema migrans borreliosis*, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 14– 5.
11. Schmidt, Kabatzki J, Hartung S, Ackerman R. Erythema migrans – Borreliose in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1803–7.
12. Neubert U, Munchhof P, Volker B, Reimers CD, Pfluger KH. *Borrelia burgdorferi* infections in Bavarian forest workers. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 476–9.
13. Paul H, Gerth HJ, Ackermann R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 1986; 263: 473–6.
14. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977; 86: 685–98.
15. Steere AC, Gibofsky A, Patarroyo MF, Winchester RJ, Hardin JA, Malawista SE. Chronic Lyme arthritis. Clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1979; 90: 286–91.
16. MacDonald AB. Human fetal borreliosis, toxemia of pregnancy and fetal death. *Zbl Bakt Hyg A* 1986; 263: 189–200.
17. Weber K, Bratske HL, Neubert U, Wilske B, Duray PH. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 286– 9.
18. Remington JS, Klein JO. *Borrelia burgdorferi* and Lyme disease. In: *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. W. B. Saunders Compay, 1990: 609.
19. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 733–40.
20. Hedberg CW, Osterhoku MT, MacDonald KL, White KE. An interlaboratory study of antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 1987; 155: 1325–6.
21. Huppertz HI. Childhood Lyme borreliosis in Europe. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 814–21.
22. Luft BJ, Gorevic PD, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. A perspective on the treatment of Lyme borreliosis. *Reviews of Infectious Diseases* 1989; vol. II. suppl 6: sept.–oct.
23. Rahn DW. Treatment of Lyme disease. Best use of antibiotic. *Postgraduate Medicine* 1990; vol 87, 6: 159–61.
24. Hamilton DR. How I can avoid Lyme disease. *Postgraduate Medicine* 1990; vol. 87, 6: 167–75.